



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **36367** (13) **A**

(51) 6 C07C55/10, A61K31/19

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

#### (54) КАЛЬЦІЮ СУКЦИНАТ, ЩО МАЄ КАРДІОТОНІЧНУ ДІЮ

(21) 99126719

(22) 10.12.1999

(24) 16.04.2001

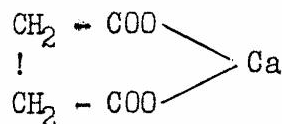
(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Чекман Іван Сергійович, Ніженківська Ірина  
Володимирівна, Горчакова Надія Олександрівна,  
Французова Стелла Борисівна

(73) Національний медичний університет ім.  
О.О. Богомольця (НМУ)

(57) Кальцію сукцинат формули:

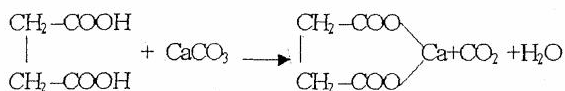


що має кардіотонічну дію.

Винахід відноситься до області отримання біологічно активних хімічних сполук - похідної янтарної кислоти, а саме, її кальцієвої солі, що має кардіотонічну дію. Така властивість дозволяє припустити можливість використання даної сполуки для лікування серцево-судинних захворювань.

Відомо використання адреноміметика ізадринау (1-(3,4-діоксифеніл)-2-ізопропаноламіно)-етанола -1 гідрохлорид/ при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Однак кардіотонічний ефект ізадринау, як і інших адреноміметиків, не тривалий. Зазначений препарат вірогідно підвищує показники діяльності серця одразу ж після введення. За 10 хвилин ці показники нормалізуються. Ті ж самі зміни в часі можна спостерігати по відношенню до загального периферичного опору. Окрім того, ізадрин викликає збільшення частоти та підсилення скорочень серця, що часто призводить до виразливої тахікардії і аритмії (Машковський М.Д. - 1994. - Т. 1).

Задачею винаходу є пошук нового типу сполук, що мають кардіотонічну дію, без зазначених недоліків. Задача досягається тим, що в якості біологічно активної кардіотонічної сполуки, пропонується кальцію сукцинат формули:



Спосіб полягає в тому, що водний розчин янтарної кислоти при нагріванні нейтралізують карбонатом кальцію.

Приклад: кальцію сукцинат.

У тригорлову колбу, об'ємом 0,5 л, обладнану механічною мішалкою та термометром, вливають розчин 79 г янтарної кислоти в 200 мл води при перемішуванні та підігріванні до 70°C, порціями додають 50 г вуглекислого кальцію. Реакційну су-

міш з сукцинатом кальцію, який утворив осад, підігрівають протягом 30 хв. до кипіння та охолоджують до 8-10°C протягом 3-4 годин. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають тричі (20, 10, 10 мл) водою та сушать при температурі приблизно 60°C до постійної ваги.

Виділено 65 г (83% від теоретичн.) кальцію сукцинату з т. розл >500°C. Аналіз солі проведено на атомно-адсорбційному спектрофотометрі "Сатурн".

Винайдено % Ca: 25,31 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Ca. Вираховано % Ca: 25,64.

Кардіотонічну дію кальцію сукцинату вивчали шляхом його впливу на діяльність серця та показники гемодинаміки. Дослідження проводили на інтактних кроликах масою 2-2,5 кг під уретановим наркозом. Основні показники гемодинаміки визначали методом термодилуції (Повжитков М.М., Голов Д.О. Визначення хвилинного об'єму крові методом терморозведення // Фізіол. журнал. - 1965. - Т. 11. - № 4. - С. 548-550). Хвилинний об'єм крові (ХОК) позначали в мл та розраховували за формулою:

$$\text{ХОК} = \frac{V_1 \cdot \Delta T \cdot 60}{S} \text{ К}$$

де V<sub>1</sub> - кількість введеного індикатора;

ΔT - різниця температур між кров'ю та індикатором;

S - сума температурних відхилень за кожен секунду після введення індикатора;

K - співвідношення між похідними питомої теплоємності індукованого розчину та крові.

Рівень артеріального тиску вимірювали в стечевій артерії, частоту серцевих скорочень визначали за даними ЕКГ. Величину ХОК використовували для розрахунків інших показників гемодинаміки. Кальцію сукцинат випробовували шляхом

(19) **UA** (11) **36367** (13) **A**

внутрішньовенного введення в дозах 20 мг/кг і 60 мг/кг. Доза 60 мг/кг виявилась ефективною і становила 1/10 від ЛД<sub>50</sub>. Отримані дані наведені в табл. 1, 2, 3.

Умовні скорочення до таблиць:

ХОК - хвилинний об'єм крові;

УОК - ударний об'єм крові;

СІ - серцевий індекс в мл/м<sup>2</sup>/хв;

СІІ - систолічний індекс в мл/м<sup>2</sup>;

РІЛШ - робочий індекс лівого шлуночку в кг/м<sup>2</sup>/хв;

РУІЛШ - робочий ударний індекс лівого шлуночку в кг/м<sup>2</sup>/хв;

ЗПО - загальний периферичний опір в дин/сек/см<sup>-5</sup>;

АТ - артеріальний тиск в мм рт. ст.;

Д - дебіт серця в мл/сек;

ЧСС - частота серцевих скорочень на 1 хвилину.

Як видно з табл. 1, при введенні кальцію сукцинату в дозі 20 мг/кг, вірогідне підвищення ХОК, УОК, СІІ, РУІЛШ, РІЛШ, Д відмічається безпосередньо після введення. В той же час знижується ЗПО та уповільнюється ЧСС. За 10 хвилин зазначені показники лишаються збільшеними порівняно з контролем, величина ЧСС залишається зменшеною протягом 60 хвилин.

Оптимальний кардіотонічний ефект, отриманий при введенні речовини, що пропонується, - сукцинату кальцію в дозі 60 мг/кг маси, що становить 1/10 ЛД<sub>50</sub> (табл. № 2).

Як видно із отриманих даних, введення зазначеної дози підвищує ХОК безпосередньо після введення на 39%, за 30 хвилин цей показник залишається підвищеним на 16%. В тому ж напрямку змінюються і інші показники діяльності серця УОК, СІ, СІІ, РУІЛШ, РІЛШ, Д. Однак при випробуванні сукцинату кальцію було виявлено важливу закономірність, при якій при збільшенні ХОК відзначається зменшення ЗПО. Найбільше зниження ЗПО спостерігається безпосередньо після введення і

залишається достовірно зниженим протягом 30 хвилин.

Дуже важливим позитивним фактором, що відрізняє даний об'єкт від прототипу і інших адреноміметиків є те, що після його введення артеріальний тиск не змінюється та спостерігається сповільнення частоти серцевих скорочень. ЧСС лишається зниженою протягом 60 хвилин.

Отримані в результаті випробувань дані дозволяють стверджувати, що кардіотонічний ефект кальцію сукцинату проявляється в збільшенні всіх показників роботи серця та супроводжується зниженням загального периферичного опору з одночасним розвитком брадикардії.

Для підтвердження переваги запропонованої речовини порівняно з прототипом був досліджений ізадрин (табл. № 3). Як видно з табл. 3, кардіотонічний ефект ізадрину нетривалий, значним недоліком є виразлива тахікардія.

Визначення гострої токсичності кальцію сукцинату.

Дослідження гострої токсичності кальцію сукцинату проводилось за методом Мілера та Тейнтера на білих мишах масою 18-24 г при внутрішньочеревному введенні. Отримані дані випробувань наведені в табл. № 4. З вищенаведених даних випливає, що ЛД<sub>50</sub> для кальцію сукцинату дорівнює 0,61±0,059 г/кг.

За результатами проведених досліджень можна дійти висновку, що кальцію сукцинат - малотоксична сполука, яка має виразливі довготривалі кардіотонічні властивості. Особливо позитивним моментом у дії кальцію сукцинату на діяльність серця та системну гемодинаміку є не тільки підвищення насосної діяльності серця, а й зниження загального периферичного судинного опору, зменшення числа серцевих скорочень, що сприяє більш економній роботі серця.

Таблиця 1

Вплив кальцію сукцината на діяльність серця та стан гемодинаміки у інтактних кролів (доза 20 мг/кг)

| Показники, що вивчались | кінець        | відразу п/в   | через 10 хв. п/в | через 30 хв. п/в | через 60 хв. п/в |
|-------------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| ХОК                     | 128,01±17,77  | 150,7±18,3    | 139,94±18,035    | 114,59±22,54     | 104,01±13,92     |
| УОК                     | 0,45±0,073    | 0,57±0,074    | 0,51±0,072       | 0,47±0,076       | 0,39±0,055       |
| СІ                      | 650,54±78,23  | 765,75±86,194 | 713,61±95,477    | 672,41±141,89    | 528,56±76,91     |
| СІІ                     | 2,33±0,331    | 2,9±0,385     | 2,65±0,358       | 2,46±0,504       | 2,00±0,265       |
| РІЛЖ                    | 708,96±143,22 | 830,89±15,25  | 785,86±136,585   | 740,43±167,08    | 553,17±121,99    |
| РУІЛЖ                   | 2,54±0,344    | 3,16±0,65     | 2,91±0,503       | 2,71±0,58        | 1,93±0,503       |
| ЗПС                     | 426,48±3845,6 | 45153±6762,9  | 41793±5171,6     | 52862±5834,7     | 67749±9149,8     |
| Д                       | 2,13±0,292    | 2,5±0,305     | 2,32±0,305       | 2,15±0,37        | 1,72±0,238       |
| АД                      | 76,8±7,82     | 77,75±7,69    | 79,62±7,96       | 79,25±8,09       | 75,5±7,59        |
| ЧСС                     | 281,25±5,97   | 264,37±7,96   | 263,12±7,96      | 271,87±11,92     | 262,5±9,95       |

Таблиця 2

Вплив кальцію сукцината на діяльність серця та стан гемодінаміки у інтактних кролів (доза 60 мк/кг)

| Показники, що вивчалися | кінець       | відразу п/в  | через 10 хв. п/в | через 30 хв. п/в | через 60 хв. п/в |
|-------------------------|--------------|--------------|------------------|------------------|------------------|
| ХОК                     | 136,95±10,91 | 193,91±14,39 | 160,59±14,79     | 160,11±11,19     | 117,35±6,36      |
| УОК                     | 0,6±0,062    | 0,91±0,112   | 0,7±0,107        | 0,66±0,021       | 0,47±0,038       |
| СІ                      | 680,46±55,49 | 970,06±76,84 | 820,39±75,76     | 794,03±58,98     | 579,03±50,39     |
| СпІ                     | 2,74±0,32    | 4,53±0,57    | 3,6±0,56         | 3,3±0,24         | 2,35±0,25        |
| РІЛЖ                    | 629,19±67,61 | 981,02±83,33 | 832,32±98,49     | 753,97±84,69     | 532,65±88,84     |
| РУІЛЖ                   | 2,64±0,35    | 4,64±0,68    | 3,65±0,52        | 3,09±0,287       | 2,16±0,265       |
| ЗПС                     | 42768±3329,2 | 32139±3138,5 | 39565±3355       | 35205±2375,4     | 45034±2121,7     |
| Д                       | 2,28±0,19    | 3,23±0,24    | 2,67±0,25        | 2,67±0,186       | 1,95±0,105       |
| АД                      | 70,3±2,87    | 74,4±3,68    | 74,95±4,112      | 69,7±4,99        | 66,25±4,77       |
| ЧСС                     | 262,5±24,5   | 222,07±16,23 | 241,5±16,23      | 242,14±18,148    | 253,12±13,92     |

Таблиця 3

Вплив ізадрина на діяльність серця та стан гемодінаміки у інтактних кролів (доза 5 мк/кг)

| Показники, що вивчалися | кінець        | відразу п/в    | через 10 хв. п/в | через 30 хв. п/в | через 60 хв. п/в |
|-------------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| ХОК                     | 158,36±10,58  | 220,65±23,59   | 152,12±19,26     | 175,21±34,78     | 155,16±18,75     |
| УОК                     | 0,66±0,082    | 0,78±0,106     | 0,58±0,072       | 0,70±0,12        | 0,63±0,104       |
| СІ                      | 793,2±69,57   | 1082,6±104,35  | 772,20±125,5     | 870,66±182,99    | 776,6±92,25      |
| СпІ                     | 3,3±0,37      | 3,8±0,48       | 2,95±0,42        | 3,45±0,66        | 3,12±0,48        |
| РІЛЖ                    | 1091,05±72,59 | 1361,52±199,62 | 1154±197,98      | 1237,84±362,96   | 1071,33±128,55   |
| РУІЛЖ                   | 4,52±0,38     | 4,8±0,87       | 4,43±0,76        | 4,88±1,28        | 4,3±0,62         |
| ЗПС                     | 54538±6049,3  | 35096±3932,1   | 63647±9015,3     | 55962±7561,7     | 57153±9073,2     |
| Д                       | 2,65±0,176    | 3,68±0,39      | 2,54±0,31        | 2,92±0,58        | 2,58±0,31        |
| АД                      | 104,28±6,81   | 92,57±6,05     | 110,66±8,31      | 102,85±9,53      | 112,71±6,2       |
| ЧСС                     | 244,28±11,34  | 289,28±9,07    | 260,0±7,95       | 255±9,07         | 252,85±9,07      |

Таблиця 4

Гостра токсичність кальцію сукцинату при внутрішньочеревному введенні

| Пре-парат          | доза | всього | вижило | загибло | ЛД <sub>50</sub> | ЛД <sub>15</sub> | ЛД <sub>84</sub> | ЛД <sub>50</sub> | Доверит. границя (0,75±0,45) |
|--------------------|------|--------|--------|---------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| Каль-ція су-кцинат | 0,4  | 6      | 6      | 0       | 0,6              | 0,56             | 0,71             | 0,059            |                              |
|                    | 0,5  | 6      | 5      | 1       |                  |                  |                  |                  |                              |
|                    | 0,6  | 6      | 3      | 3       |                  |                  |                  |                  |                              |
|                    | 0,7  | 6      | 2      | 4       |                  |                  |                  |                  |                              |
|                    | 0,8  | 6      | 0      | 6       |                  |                  |                  |                  |                              |

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22